

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

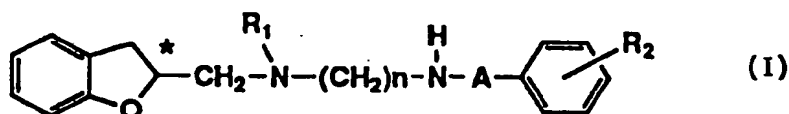


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 307/81, A61K 31/34	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/15930 (43) 国際公開日 1994年7月21日 (21.07.94)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01835 (22) 国際出願日 1993年12月17日 (17. 12. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平 5/3067 1993年1月12日 (12. 01. 93) JP 特願平 5/202365 1993年8月16日 (16. 08. 93) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小上裕二 (KOGAMI, Yuji) (JP/JP) 〒419-01 静岡県田方郡函南町柏谷56-5 Shizuoka, (JP) 望月大介 (MOCHIZUKI, Daisuke) (JP/JP) 〒410-21 静岡県田方郡函南町中條277-3 Shizuoka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title : 2,3-DIHYDROBENZOFURAN DERIVATIVE</p> <p>(54) 発明の名称 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体</p> <div data-bbox="535 1381 1169 1470"><p>(I)</p></div> <p>(57) Abstract</p> <p>A 2,3-dihydrobenzofuran derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, a process for producing the same, and a use thereof, wherein R₁ represents hydrogen or lower alkyl; n represents an integer of 2 to 6; A represents CO or SO₂; R₂ represents hydrogen, halogen, optionally halogenated lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, nitro or cyano; and symbol * represents an asymmetric carbon atom. The derivative and salt thereof have a potent affinity for serotonin 1A receptors and are useful as remedies for diseases related to serotonergic nervous systems, such as anxiolytic agent, antidepressant, hypotensive and antiemetic including kinesia remedy, space sickness remedy and antivertigo drug.</p>		

(57) 要約

式 (1)



(式中、R1 は水素原子または低級アルキル基を；nは2から6までの整数を；AはCOまたはSO2を；R2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；*は不斉炭素をそれぞれ示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩、その製造法及びその用途。

本発明の2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩は、セロトニン1 A受容体に対し強い親和性を示し、抗不安剤、抗うつ剤、血圧降下剤、制吐剤(抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤などを含む)などのセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

明 細 書

2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体

技術分野

本発明は、新規な2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩、それらの製法ならびにそれらを含有する医薬品組成物に関する。

背景技術

最近数年の間に、神経伝達物質セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT））が、食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、うつ、ストレスなどの生理現象と関連していることが解かってきた（グレノン（Glennon, R. A., J. Med. Chem., 30, 1（1987）））。

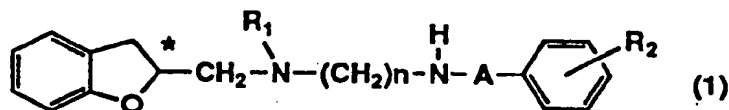
セロトニンが作用するレセプターのうち5-HT_{1A}レセプターに作用する化合物が、抗不安剤、抗うつ剤、摂食障害改善剤、血圧降下剤、制吐剤（抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤、薬物誘発嘔吐抑制剤等を含む）などとして有用なことが知られており、これらの化合物について既に多くの報告がなされている（日本臨床、47巻、1989年増刊号、第1241-1248頁；J. P. Feighnev, W. F. Boyer, Psychopathology, 22, 21（1989）；P. R. Saxena, C. M. Villalon, Tips, 11, 95（1990）, N. Matsuki et al., Jpa. J. Pharmacol, Suppl., 58, 313（1992）等）。

しかし、より優れた上記の薬理作用を有する化合物を広く検索、見出し、これを提供することが望まれていた。

本発明者らは、上記した課題を解決するために鋭意研究し、種々の化合物を合成し、それらの薬理作用について検討したところ、新規化合物である本発明の2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が、セロトニンが作用する5-HT_{1A}レセプターに対する高い親和性および優れた薬理作用を有することを見い出して本発明を完成させるに至った。

発明の開示

本発明は、式（１）



（式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を；n は 2 から 6 までの整数を；A は CO または SO₂ を；R₂ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；* は不斉炭素をそれぞれ示す。）で表される 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩、およびその製造方法を提供するものである。

また、本発明の他の目的は、前記の式（１）で表される 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明において低級アルキル基とは、C₁ から C₄ までの枝分かれのあってもよいアルキル基を示し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル等の基を表す。

また、本発明において低級アルコキシ基とは、C₁ から C₄ までの枝分かれのあってもよいアルコキシ基を示し、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第二ブトキシ、第三ブトキシ等の基を表す。

ハロゲン原子とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等が挙げられる。

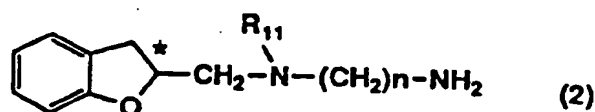
。

ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基とは、前述の低級アルキル基、および低級アルキル基の一部または全部の水素原子がハロゲン原子により

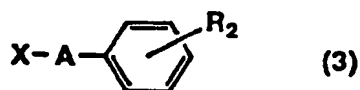
置換されている基を意味し、ハロゲン原子が複数存在する場合には、同一または互いに相違したハロゲン原子であってもよく、またその位置も特に限定されない。具体的には、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、メチル基、エチル基、第三ブチル基等が挙げられる。

本発明の 2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩は、以下の反応経路により調製できる。

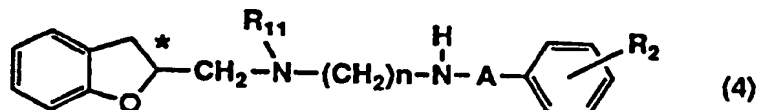
すなわち、式 (2)



(式中、*、n は前記と同様の意味を示し、R₁₁ はアミノ基の保護基または低級アルキル基を示す。) で表される化合物と、式 (3)



(式中、R₂、A は前記と同様の意味を示し、X は脱離基を示す。) で表される化合物を反応せしめ、式 (4)



(式中、R11、R2、A、*及びnは前記と同じ意味を示す。)で表される化合物を生成し、R11がアミノ基の保護基である場合には、その保護基を脱離して、本発明の式(1)で表される2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体を製造すればよい。また必要に応じて、式(1)のR1が水素原子である化合物から式(1)のR1が低級アルキル基である化合物を得る場合には、後述のアルキル化試薬により低級アルキル基を導入する工程を付加してもよい。

R11におけるアミノ基の保護基としては、式(3)の化合物との反応に際して、R11の付いているアミノ基が副反応しないように保護し、必要に応じて、目的とする製造物に余計な反応を生じない条件にて容易に脱離する基であればよく、これらの基は従来公知の文献を参考にすればよい(グリーン(Green)著、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in organic synthesis)1981年 第7章、グリーン、ワッツ(Green, Wuts)著、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in organic synthesis)第二版、1991年 第7章等参照)。具体的に保護基を例示すると、例えば、t-ブトキシカルボニル基(Boc基)、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、9-フルオレニルオキシカルボニル基(Fmoc基)、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、アセチル基、ベンジル基などが挙げられる。

式(2)の化合物の調製は、後述の通りである。

一方、式(3)の化合物における脱離基Xとは、式(2)の化合物と、式(3)の化合物とが反応し式(4)の化合物となる反応に際し、反応の前後において式(3)の化合物より脱離する基を示し、通常は、塩素原子、臭素原子等や、対称酸無水物を構成する基等の反応性の高い脱離基や、場合によってはOH基であってもよく、その場合には、後記の酸活性化剤を併用することが通常好ましい。

式(3)の化合物は、公知の化合物であり、例えば、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド、ベンゼンスルホンイルクロリド、ベンゾイックアンヒドリド、o-メチルベンゾイルクロリド、p-ブチルベンゾイルクロリド、o-メトキシベンゾイルクロリド、m-メトキシベンゾイルクロリド、p-メトキシベンゾイ

ルクロリド、*o*-クロロベンゾイルクロリド、*o*-ブromoベンゾイルクロリド、*o*-フルオロベンゾイルクロリド、*o*-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、*p*-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、*o*-ニトロベンゾイルクロリド、*m*-シアノベンゾイルクロリド、*p*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、*p*-クロロベンゼンスルホニルクロリド、*p*-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、*p*-ブromoベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられるが、例えば、東京化成社、アルドリッチ社等より市販されており、利用することが簡便である。

式(2)の化合物と式(3)の化合物との反応は、従来知られたアミド化の手法を用いて実施できる。典型的には、式(2)の化合物と式(3)の化合物とを不活性媒体中で反応させればよく、不活性媒体としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどが例として挙げられる。式(2)の化合物に対し式(3)の化合物を、通常0.1~10当量、特に好ましくは1~2当量用いればよい。不活性媒体は、適宜の量を選択すればよいが、式(2)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から3日間で終了する。

式(2)の化合物と式(3)の化合物との反応において、塩基を存在せしめることがさらに好ましく、またその塩基が上記不活性媒体を兼ねていてもよい。その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等が例示される。用いる塩基の量は、通常、式(3)の酸誘導体と当量もしくは1.5当量程度の少過剰量用いることが好ましい。

また式(3)の化合物のXがOHである場合には、式(2)の化合物との反応に際して、酸活性化剤を用いることが好ましく、その酸活性化剤としては、イソブチルクロロホルメートの他に、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどが挙げられる。

例えば、酸活性化剤として、イソブチルクロロホルメート、エチルクロロホル

メート、メチルクロロホルメートなどのクロロ蟻酸エステル類を用いる場合は、安息香酸、p-メトキシベンゾイックアシッドなどの活性化を必要とする酸である式(3)の化合物と、イソブチルクロロホルメート、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメートなどのクロロ蟻酸エステル類とを、通常、塩基の存在下、不活性媒体中で反応させることによって式(3)の化合物の活性化ができる。その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基が例示される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。反応に用いる上記の酸活性化剤は、式(3)の化合物の1~5当量、特に好ましくは1~1.5当量用いて反応させる。反応に用いる塩基の量は、上記の酸活性化剤の1~2当量、特に好ましくは1~1.5当量用いる。不活性媒体は、前述と同様に、反応において不活性な媒体で有れば使用可能である。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、反応に用いる酸の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には室温付近で行うことができるが、特に好ましくは、-25℃から5℃程度の低温下で行うのが良い。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常15分から2時間で完了する。酸活性化剤で活性化された酸誘導体は、反応系から取り出しても、取り出さなくてもよいが、通常取り出さずに、そのまま式(2)の化合物との反応に用いることができる。

斯くして式(4)の化合物が得られ、式(4)の化合物のR11がアミノ基の保護基である場合には、さらにその脱離が必要となる。式(4)の化合物は反応物中から精製しても精製しなくともよいが、例えばシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィー等の公知の精製法により精製することが好ましい。

その保護基の脱離は、保護基として選ばれた基により、公知の適当な手法を選択すればよく、例えば、保護基がt-ブトキシカルボニル基(Boc基)等である場合には、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などの酸に接触させることによって脱保護される。用いる酸の量は、通常1当量以上であればよいが、好ましくは、1~100当量の用量が例示される。このとき、酸を溶媒で希釈して用いることができる。希釈する溶媒として、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、水などを例としてあげることができる。

反応は、典型的には、 -25°C から 40°C までの温度、特に好ましくは、 0°C 付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知るか、もしくは、目的物が多く生成したときに停止することができるが、通常1時間から24時間で終了する。

また保護基が、ベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）、ベンジル基等である場合には、パラジウム黒、パラジウム-活性炭、酸化白金などの触媒存在下、水素ガスと接触させることによって脱保護される。このとき、用いる溶媒としてジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、水などを例としてあげることができる。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知るか、もしくは、目的物が多く生成したときに停止することができるが、通常1時間から3日間で終了する。

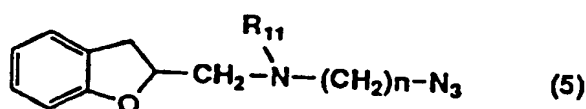
また保護基が、ベンジルオキシカルボニル基（Cbz基）等である場合には、臭化水素酸の酢酸溶液、もしくは、トリフルオロ酢酸溶液、または、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等によって脱保護される。用いる酸の量は、通常1当量以上であるが、好ましくは、1～100当量の用量が例示される。このとき、酸を溶媒で希釈して用いることができる。希釈する溶媒として、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを例としてあげることができる。また、反応中に生成するベンジルカチオンのスカベンジャーとしてアニソール、チオアニソールなどを反応液中に共存させることが好ましい。用いるスカベンジャーの量としては、通常1当量以上であるが、好ましくは、1～100当量の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下、特に好ましくは、 0°C から室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知るか、もしくは、目的物が多く生成したときに停止することができるが、通常1時間から3日間で終了する。

また保護基が、9-フルオレニルオキシカルボニル基（Fmoc基）、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、アセチル基等である場合には、モルフォリン等の有機塩基、水酸化ナトリウム等の無機塩基により脱保護される。

斯くして式（1）のR1が水素原子である化合物が得られる。さらに、この化

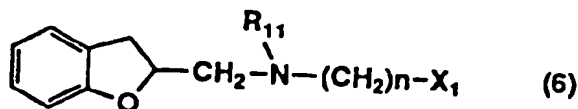
合物からR1が低級アルキル基である化合物を得る場合には、式(1)のR1が水素原子である化合物を、後述のアルキル化試薬により低級アルキル基を導入し、式(1)のR1が低級アルキル基である化合物となすこともできる。

一方、式(2)の化合物は、例えば、以下の方法により調製される。すなわち、式(5)



(式中、R11及びnは前記と同じ意味を示す。)で表される化合物を、還元することにより調製できる。すなわち、式(5)の化合物に対して触媒量、典型的には、式(5)の化合物の1重量%~20重量%、特に好ましくは、5重量%~10重量%のパラジウム-活性炭を用い、水素ガスを添加する。パラジウム-活性炭としては、市販のパラジウム-活性炭を用いることができるが、典型的には、5%パラジウム-活性炭または、10%パラジウム-活性炭を用いる。その他の方法として、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを使用して還元することもできる。還元反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有ればよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールまたは水等を用いることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(5)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、室温付近でおこなうことができる。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常30分間から3日間までに終了する。式(5)の化合物のR11において、アミノ基の保護基の種類によっては、上記の還元の際にその脱離反応が起こるので、脱離反応を起こさない保護基を選択するかまたは再度保護基を導入すればよい。

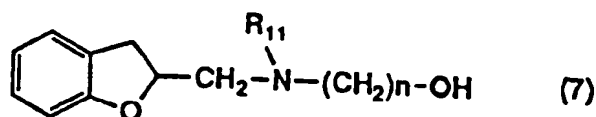
さらに、式（５）の化合物は、例えば、式（６）



（式中 R_{11} 及び n は前記と同じ意味を示し、 X_1 は脱離基を示す。）で表される化合物と、アジド化試薬と反応させることによって得られる。脱離基 X_1 とは、アジド化試薬との間でアジド基に置換される基を意味し、例えば、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子または、メタンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基などが例示される。

アジド化試薬は、アジ化ナトリウム、アジ化リチウムなどが例示される。アジド化試薬は、式（６）の化合物に対して、１～１０当量、とくに好ましくは、１～３当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有ればよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレンなどがあげられるが、ジメチルホルムアミドが、良い結果を与える。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式（６）の化合物の５～１００倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常１時間から２４時間までに完了する。

式（６）の X_1 がメタンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基等である場合は、例えば、式（７）

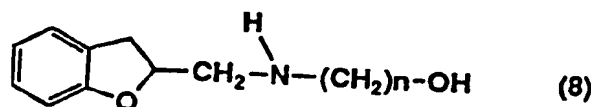


(式中、R₁₁及びnは前記と同じ。)で表される化合物と、p-トルエンスルホンニルクロリド、p-トルエンスルホンニックアンヒドリド、メタンスルホンニルクロリドなどのスルホンニル化試薬と反応させることによって得られる。これらのスルホンニル化試薬は、式(7)の化合物に対して、1～10当量、とくに好ましくは、1～1.5当量用いればよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等が例示される。用いる塩基の量は、スルホンニル化試薬と当量もしくは1.5当量程度の少過剰量用いることが好ましい。反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有れば使用可能である。すなわち、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(7)の化合物の5～100倍の用量が例示される。反応は、通常-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から24時間で完了する。

また、式(6)のX₁が塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子である場合は、式(7)の化合物と、ハロゲン含有化合物を、トリフェニールホスフィンなどのホスフィン化合物及びジエチルアゾジカルボキシレートなどのアゾ化合物存在下に反応させることによって得られる。ハロゲン含有化合物としては、四塩化炭素または四臭化炭素等が例示される。ハロゲン含有化合物の量は、式(7)の化合物に対して、通常1当量以上用いればよいが、10当量以上であってもよい。トリフェニールホスフィンなどのホスフィン化合物及びジエチルアゾジカルボキ

シレートなどのアゾ化合物は、式(7)の化合物に対して、1～10当量、とくに好ましくは、1～3当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行ってもよく、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどが例示される。また不活性媒体の代わりに、ハロゲン含有化合物を用いてもよい。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(7)の化合物の5～100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、室温付近でおこなうことができる。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常30分から1日間までに完了する。

式(7)の化合物は、従来知られた手法を用いて得ることができる。例えば、式(7)のR11が低級アルキル基である場合、式(8)



(式中、nは前記と同じ意味を示す。)で表される化合物を、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭化メチルなどのアルキル化試薬により低級アルキル基を導入することによって得られる。これらのアルキル化試薬は、式(8)の化合物に対して、1～10当量、とくに好ましくは、1～3当量用いればよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基等が挙げられる。反応は、通常、不活性媒体中に行ってもよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(8)の化合物の5～100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができ

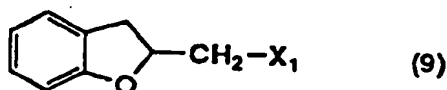
る。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から3日間で終了する。

式(7)のR11が低級アルキル基である場合に、式(7)の化合物を得る他の方法としては、例えば、前述の化合物を、ホルムアルデヒド水溶液、ホルムアルデヒドのアルコール溶液、アセトアルデヒド等のアルデヒド試薬と反応させ、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により、還元的にアルキル化することによって得られる。反応に用いるアルデヒド試薬の量は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応に用いる還元剤の量は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行い、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(8)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から3日間で完了する。

また、式(7)のR11がアミノ基の保護基である場合、式(8)の化合物を、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(Boc₂O)、ベンジルオキシカルボニルクロリド(Cbz-Cl)、9-フルオレニルメチルクロロホルメート(Fmoc-Cl)などの保護試薬と反応させることによって得られる。これらの保護試薬は、式(8)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量用いればよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。反応は、通常、不活性媒体中に行ってもよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを例としてあげることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(8)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、-25℃から40℃、特に好ましくは、室温付近で行うことができる。

。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常1時間から24時間で完了する。

式(8)の化合物は、従来知られた手法を用いて得ることができる。例えば、式(9)



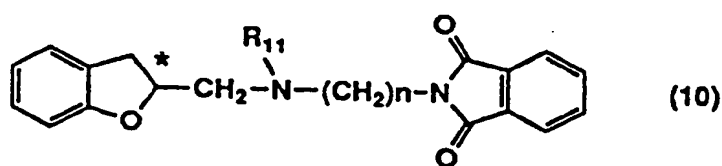
(式中、X₁ は前記と同じ意味を示す。) からなる化合物を、2-アミノエタノール、3-アミノ-1-プロパノール、4-アミノ-1-ブタノール、5-アミノ-1-ペンタノール、6-アミノ-1-ヘキサノールなどのアミノアルコールと反応させ、式(8)の化合物を得る。反応に用いるアミノアルコールは、式(9)の化合物に対して、通常1当量以上あればよく、とくに好ましくは、3~5当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行ってもよい。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。塩基または不活性媒体の代わりに、上記アミノアルコールを用いてもよい。

不活性媒体としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどが例として挙げられる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(9)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常3時間から2日間で完了する。

このような式(9)の化合物を得るための方法は、薬学雑誌88(5)、50

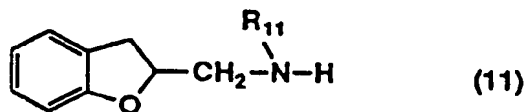
3-512 (1968) または特開平3-188077号に記載されている。これらの方法に準じて、式(9)の化合物は、市販の2-アリルフェノールから合成することが出来る。

式(2)の化合物を得る他の方法としては、例えば、以下の方法がある。すなわち、式(10)



(式中、*、n、R₁₁は前記と同じ意味を示す。) からなる化合物を、ヒドラジン試薬と反応させ、フタルイミド基を除去することにより得られる。すなわち、式(10)の化合物に対して、1~10当量、とくに好ましくは、1~3当量の無水ヒドラジン、100%包水ヒドラジン、80%ヒドラジン水などのヒドラジン試薬と反応させる。反応は、通常、不活性媒体中で行えばよく、不活性媒体としては、反応に不活性で有ればよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールまたは水等を用いることができる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(10)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、通常、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、室温付近でおこなうことができる。反応時間は、原料の消失をもって反応の終了を知ることができるが、通常30分間から3日間までに終了する。

式(10)の化合物は、例えば、式(11)



(式中R11は前記と同じ意味を示す。)で表される化合物と、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド、N-(4-ブロモブチル)フタルイミド等のイミド試薬と反応させることによって得られる。反応に用いるイミド試薬は、従来知られた手法を用いて得ることもできるが、例えば、東京化成社、アルドリッチ社等より市販されており、利用することが簡便である。反応に用いるイミド試薬は、式(11)の化合物に対して、通常1当量以上あればよく、とくに好ましくは、1~5当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行い、不活性媒体としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどが例として挙げられる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(11)の化合物の5~100倍の用量が例示される。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常3時間から2日間で完了する。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。

式(11)の化合物は、例えば、前述の式(9)で表される化合物と、ベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、3、4-ジメトキシベンジルアミン、ジフェニルメチルアミン、トリフェニルメチルアミン等のアミンと反応させることによって得られる。反応に用いるアミンは、従来知られた手法を用いて得ることもできるが、例えば、東京化成社、アルドリッチ社等より市販されており、利用することが簡便である。反応に用いるアミンは、式(9)の化合物に対して、通常1当量以上あればよく、とくに好ましくは、1~5当量用いればよい。反応は、通常、不活性媒体中で行い、不活性媒体としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどが例として挙げられる。不活性媒体の量は、適宜の量を選択すればよいが、式(9)の化合物の5~100倍の用量が例示さ

れる。反応は、典型的には、冷却条件乃至加熱条件下で行えばよく、特に好ましくは、加熱条件下で行うとよい。反応の終了は、原料の消失をもって知ることができるが、通常3時間から2日間で完了する。反応においては、塩基を存在せしめることが好ましく、その塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-メチルモルホリン等の有機塩基もしくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基存在下反応させることによって実施される。上記塩基は、不活性媒体を兼ねていてもよい。塩基または不活性媒体の代わりに、上記アミンを用いてもよい。

以上のようにして式(2)の化合物を導くことができる。

上記反応により得られる本発明の式(1)の化合物は、反応物中から精製してもまた、精製しなくともよいが、例えばシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィー等の公知の精製法により精製することが好ましい。

本発明の式(1)の化合物は、酸付加塩となすことができる。そのような塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、または、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸などの有機酸との酸付加塩をあげることができる。また、式(1)におけるR²の種類によっては、ナトリウム塩、カリウム塩等の塩となすこともできる。

これらの塩を式(1)の化合物から得るには、遊離塩基から塩を得る公知の方法によって製造することができる。例えば、本発明の式(1)の化合物に1当量以上の塩酸/メタノール溶液を加えて塩酸塩を析出させ、これを回収すればよい。塩が析出しがたい場合には、これにジエチルエーテルなどの媒体を加えて析出させてもよい。

式(1)の化合物は、不斉炭素を有しており、ラセミ体もしくは、光学活性体として存在する。式(1)の化合物は、これらラセミ体もしくは、光学活性体を包括する意図がある。特定の光学活性体は、従来知られたとおりに、キラル静止相でのクロマトグラフィーや、キラル塩形成とその後の選択的結晶化による分離を経由する分割、または立体選択的エステラーゼを使用する酵素的加水分解のような手法によって分離、回収できる。また、光学活性な出発原料から誘導するこ

ともできる。

斯くして得られた本発明の新規な2、3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩は、5-HT_{1A}レセプターに作用し、もって、セロトニン神経系関連疾患治療剤となすことができる。本発明でセロトニン神経系関連疾患とは、セロトニンが関与する神経系の疾患を意味し、具体的には、不安、うつ、摂食障害、高血圧、嘔吐（動揺病、宇宙酔い、めまい、薬物誘発嘔吐等を含む）等が挙げられる。

このようなセロトニン神経系関連疾患治療剤を調製するには、式（1）の化合物または、それらの塩と薬学的に許容される医薬担体とを組み合わせ、公知方法により経口もしくは非経口投与用に製剤化すればよい。

上記製剤化のための剤型としては、注射剤、点滴剤、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた薬学的に許容される各種医薬担体などを用いることができる。

例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口剤の調製にあたっては、澱粉、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類などの賦形剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤を用いることができる。また、本発明の薬剤は、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても使用することができる。

非経口剤を調製するには、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張剤、無痛化剤などを加えてもよい。

本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤は、経口もしくは非経口により投与することができるが、非経口投与としては、筋肉内注射、静脈内注射等による投

与や経皮、経鼻、経膈等の投与が例示される。

本発明のセロトニン神経経関連疾患治療剤の投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状などによって異なるが、一般には成人1日あたり、式(1)の化合物として、0.001~100mg/kg程度とすればよい。

作用

次に本発明化合物について、その薬理作用を検討した結果を示す。

1. セロトニン1A受容体に対する親和性

—実験方法—

(A) ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(48000×g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で再懸濁した。内在性のセロトニンを分解するために、この懸濁液を30℃で20分間保温した後、遠心分離(48000×g、15分)し、その沈渣を海馬膜画分とした。

(B) 3H-8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン(3H-8-OH-DPAT)結合能の測定方法

上記で調製したラット海馬膜画分(約0.1~0.2mg蛋白量)と3H-8-OH-DPAT(ニューイングランド・ニュークレア社、NEN)(最終濃度0.5nM)及びパージリン(pargyline、シグマ社製)(最終濃度0.01mM)を30℃で30分間反応させた後、反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引濾過することにより反応を停止させ、フィルターに吸着した放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、得られた測定値を総結合量(TB)とした。上記組成にセロトニン(最終濃度0.01mM)を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量(NB)とした。セロトニンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値(DTB)を得た。

(C) Ki値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - \frac{DTB - NB}{TB - NB} \times 100$$

各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数值、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線形最小2乗法にて曲線を引き、各検体のIC₅₀値（50%結合する濃度）を求めた。

K_i値は次の計算式で算出した。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

[L] ; 実験に用いた放射性リガンド濃度（0.2 nM）

K_d ; 放射性リガンドの受容体に対する親和性を表す濃度（0.7174 nM）

IC₅₀ ; 受容体と放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

なお、検体とする各化合物は、あらかじめ塩酸塩としたものを用いた。

—実験結果—

後記の表1に示す通りである。

2. 動物実験（抗嘔吐作用評価）

—実験方法—

実験動物としてスンクスを使用した。スンクスはトガリネズミ科の小動物であり、動揺病や嘔吐を起こす動物として知られている（生体の科学、42、538（1990））。スンクスは単純な加速度刺激を加えると、人での乗物酔いに相当する症状（動揺病）を呈し、最終的に嘔吐を引き起こす。また、シスプラチンなどの薬物を投与すると嘔吐を引き起こすことも知られている。

スンクスに、被検体化合物を腹腔内投与し、その30分後に振幅4 cm、頻度1 Hzの加速度刺激を与え、嘔吐の発現有無を観察した。

—実験結果—

後記の表2に示す通りであり、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤、薬物誘発嘔吐抑制剤などとしても有用であることが示された。

3. アドレナリン α 1受容体に対する親和性

—実験方法—

(A) ラットアドレナリン α 1受容体の膜標品の調製

SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMで大脳皮質を分離した。摘出した大脳皮質は、-80℃で1昼夜以上凍結した。凍結したこの組織を氷冷下でゆっくりと解凍し、50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(48000×g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で2回洗浄し、得られた沈渣を上記緩衝液で再懸濁して、アドレナリン α 1受容体の膜標品とした。

(B) 3H-ブラゾシン結合能の測定方法

上記で調製したラットアドレナリン α 1受容体の膜標品と3H-ブラゾシン(ニューイングランド・ニュークレア社、NEN)(最終濃度0.2nM)及びアスコルビン酸(最終濃度0.005%)とを全量1mlとし25℃で30分間反応させた。反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引濾過し、濾紙を50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)4mlで3回洗浄し、バイアル瓶に移し、シンチレーターを加えて放射能を測定して、得られた測定値を総結合量(TB)とした。上記組成にさらにブラゾシン(最終濃度100nM)を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量(NB)とした。ブラゾシンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値(DTB)を得た。

(C) K_i 値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - \frac{DTB - NB}{TB - NB} \times 100$$

各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線形最小2乗法にて曲線を引き、各検体の I C₅₀値（50%結合する濃度）を求めた。

K_i値は次の計算式で算出した。

$$K_i = \frac{I C_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

[L] ; 実験に用いた放射性リガンド濃度（0.2 nM）

K_d ; 放射性リガンドの受容体に対する親和性を表す濃度（0.133 nM）

I C₅₀ ; 受容体と放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

なお、検体とする各化合物は、あらかじめ塩酸塩としたものを用いた。

—実験結果—

【0080】

結果は後記の表3に示す。

4. 抗うつ作用（ラット強制水泳）

ラットを水槽に入れるとそこから逃れようと必死にもがく（強制水泳）、しかし逃れられないと判断すると泳ぐのをやめ不動の状態に陥る。ところが、抗うつ薬を投与すると逃れようと泳ぐ動作が増強され、逆に不動状態が短縮されることが知られている。また、薬物による強制水泳による不動時間の短縮と臨床的な抗うつ作用が良く相関するため、抗うつ薬の開発においてラット強制水泳は最も信頼できるスクリーニング法である。実験にはウイスター系雄性ラットを用い、実施例1、17、18の本発明化合物（塩酸塩）を経口投与し、その30分後にラットを水槽に入れ6分間の行動を観察し、その間の不動時間を測定した。

結果は後記の表4に示したように、実施例1、17、18の本発明化合物（塩酸塩）（30、60 mg/kg）は著明にラット不動時間を短縮し、抗うつ作用が認められた。

5. 毒性試験

式(1)の化合物は低毒性であった。(例えば、実施例1の化合物は、マウスにおいて、100mg/kg i. p. 投与で死亡しなかった。)

上記の結果のとおり、本発明の式(1)の化合物及びその塩は、セロトニン1A受容体に対し高い親和性を示し、抗不安剤、抗うつ剤、摂食障害改善剤、血圧降下剤、制吐剤(抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤、薬物誘発嘔吐抑制剤などを含む)などのセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

本発明の式(1)の化合物は、セロトニン1A受容体に対し高い親和性を示すのに対して、アドレナリン α 1受容体に対する親和性が低く、選択的な作用を示すことが確認された。

実施例

以下、参考例および実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。後記の表5に参考例および実施例の化合物の置換基を、その核磁気共鳴スペクトル、および質量分析の結果を表6に示す。

参考例1

2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

行程A 2-アセトキシアリルベンゼンの合成

2-アリルフェノール1.3ml(10mmol)をピリジン6.5mlに溶かし、0℃に冷やして、ジメチルアミノピリジン24mg(0.2mmol)、アセチルクロリド1.9ml(20mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム50mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水50ml、水50ml、飽和食塩水50mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣を減圧蒸留(78~80℃/4mmHg)し、表題化合物1.64gを無色の油状物として得た。収率93%

行程B 3-(2-アセトキシフェニル)-1, 2-ジブロモプロパンの合成

行程Aで調製された、2-アセトキシアリルベンゼン580mg (3.0mmol)を四塩化炭素5mlに溶かし、0℃に冷やして、臭素0.16ml (3.0mmol)を滴下した。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、亜硫酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮して、表題化合物0.93gを無色の油状物として得た。この化合物はこれ以上の精製を行わず次の反応に用いた。収率92%

行程C 2-ブロモメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの合成

行程Bで調製された、3-(2-アセトキシフェニル)-1, 2-ジブロモプロパン340mg (1.0mmol)をエタノール3mlに溶かし、0℃に冷やして、1規定のナトリウムエトキシドのエタノール溶液1.2ml (1.2mmol)を滴下した。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、10%クエン酸水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=30:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物140mgを無色の油状物として得た。収率66%

行程D 2-(N-(4-ヒドロキシブチル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

行程Cと同様の方法で調製された、2-ブロモメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン430mg (2.0mmol)をアセトニトリル4mlに溶かし、4-アミノ-1-ブタノール0.92ml (10.0mmol)と炭酸カリウム550mg (4.0mmol)を加えて、80℃で8時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水

し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10 g）に付し、クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝10：1：0.1の混合溶媒で溶出し、表題化合物300mgを淡黄色の油状物として得た。収率67%

行程E 2-（N-（t-ブトキシカルボニル）-N-（4-ヒドロキシブチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

行程Dで調製された、2-（N-（4-ヒドロキシブチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン220mg（1.0mmol）を塩化メチレン2mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.15ml（1.1mmol）、ジターシャリーブトキシカルボニル無水物240mg（1.1mmol）を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10 g）に付し、クロロホルムで溶出し、表題化合物306mgを無色の油状物として得た。収率95%

行程F 2-（N-（t-ブトキシカルボニル）-N-（4-（4-メチルフェニルスルホニルオキシ）ブチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Eで調製された、2-（N-（t-ブトキシカルボニル）-N-（4-ヒドロキシブチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン322mg（1.00mmol）を塩化メチレン4mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.56ml（4.0mmol）、トシルクロライド300mg（1.58mmol）を加えた。反応液を室温で一昼夜攪拌した後、クロロホルム50mlを加えて、水50ml、飽和食塩水50mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10 g）に付し

、ヘキサン：酢酸エチル＝5：1で溶出し、表題化合物459mgを無色の油状物として得た。収率96%

行程G 2-(N-(4-アジドブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))
アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Fで調製された、2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(4-メチルフェニールスルフォニルオキシ)ブチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン184mg(0.39mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶かし、アジ化ナトリウム100mg(1.54mmol)を加えた。反応液を40℃で4時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル＝20：1で溶出し、表題化合物120mgを無色の油状物として得た。収率89%

行程H 2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))
アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Gで調製された、2-(N-(4-アジドブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン117mg(0.34mmol)をメタノール2mlに溶かし、10%パラジウム活性炭15mgを加えた。反応液を水素雰囲気下室温で一昼夜攪拌した後、反応液をセライトを通して濾過し、少量のメタノールで洗って、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物108mgを無色透明の油状物として得た。この化合物は、これ以上の精製を行わず、以下の実施例1～16及び27、28に記載する化合物の反応に用いた。収率100%

参考例2

2-(N-(2-アミノエチル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒ

ドロベンゾ [b] フランの合成

工程A 2-(N-ベンジル) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

参考例1の行程Cで調製された、2-ブロモメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン1.07 g (5.00 mmol) をアセトニトリル11 ml に溶かし、ベンジルアミン1.64 ml (15.0 mmol) と炭酸カリウム2.07 g (15.0 mmol) を加えて、80℃で8時間攪拌した後、クロロホルム100 ml を加えて、水100 ml、飽和食塩水100 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 50 g) に付し、クロロホルムで溶出し、表題化合物873 mgを黄色の油状物として得た。収率73%

工程B 2-(N-ベンジル-N-(2-フタルイミドエチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

行程Aで調製された、2-(N-ベンジル) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン2.39 g (10.0 mmol) をアセトニトリル24 ml に溶かし、N-(2-ブロモエチル) フタルイミド5.08 g (20.0 mmol) と炭酸カリウム2.76 g (20.0 mmol) を加えて、80℃で8時間攪拌した後、クロロホルム100 ml を加えて、水100 ml、飽和食塩水100 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 50 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル=20：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物3.08 gを黄色の油状物として得た。収率75%

工程C 2-(N-(2-アミノエチル)-N-ベンジル) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

工程Bで調整された、2-(N-ベンジル-N-(2-フタルイミドエチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン2.06 g (5.00 mmol)

mol) を塩化メチレン：エタノール＝9：1の混合溶媒20mlに溶かし、0℃で100%包水ヒドラジン0.29ml(6.00mmol)を加え、室温で3日間攪拌した後、クロロホルム50mlを加えて、水50ml、飽和食塩水50mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 50g)に付し、クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝30：1：0.1の混合溶媒で溶出し、表題化合物1.19gを黄色の油状物として得た。収率84%

参考例3

2-(N-(3-アミノプロピル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-(N-ベンジル-N-(3-フタルイミドプロピル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例2の行程Aで調製された、2-(N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン864mg(3.60mmol)をアセトニトリル9mlに溶かし、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド1.94g(7.20mmol)と炭酸カリウム1.11g(8.00mmol)を加えて、80℃で8時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 20g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物1.47gを黄色の油状物として得た。収率98%

工程B 2-(N-(3-アミノプロピル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Aで調整された、2-(N-ベンジル-N-(3-フタルイミドプロピル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン1.28g(3.00mmol)を塩化メチレン：エタノール＝9：1の混合溶媒20mlに溶かし、

0℃で100%包水ヒドラジン0.17ml (3.60mmol)を加え、室温で2日間攪拌した後、クロロホルム50mlを加えて、水50ml、飽和食塩水50mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 20g）に付し、クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝30：1：0.1の混合溶媒で溶出し、表題化合物678mgを黄色の油状物として得た。収率76%

実施例1

2-（N-（4-ベンゾイルアミノブチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-（N-（4-ベンゾイルアミノブチル）-N-（t-ブトキシカルボニル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-（N-（4-アミノブチル）-N-（t-ブトキシカルボニル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン128mg (0.40mmol)を塩化メチレン1.3mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.08ml (0.6mmol)、ベンゾイルクロリド0.06ml (0.5mmol)を加えた。反応液を0℃から徐々にあげ、室温で一昼夜攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10g）に付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物151mgを無色の油状物として得た。収率89%

工程B 2-（N-（4-ベンゾイルアミノブチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2-（N-（4-ベンゾイルアミノブチル）-N-（t-ブトキシカルボニル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フ

ラン151mg (0.36mmol)を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸1.5mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を再び0℃に冷やして、ジエチルエーテル12mlを加えて2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、少量のジエチルエーテルで洗った後、クロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物89mgを淡黄色の油状物として得た。収率76%

実施例2

2-(N-(4-ベンゼンスルホアミドブチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-(N-(4-ベンゼンスルホアミドブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン128mg (0.40mmol)を塩化メチレン1.3mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.08ml (0.6mmol)、ベンゼンスルホンクロリド0.06ml (0.5mmol)を加えた。反応液を0℃で一時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物167mgを淡黄色の油状物として得た。収率91%

工程B 2-(N-(4-ベンゼンスルホアミドブチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2-(N-(4-ベンゼンスルホアミドブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]

] フラン 156 mg (0.34 mmol) を 0℃ に冷やし、トリフルオロ酢酸 1.6 ml を加え、0℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を再び 0℃ に冷やして、ジエチルエーテル 12 ml を加えて 2 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、少量のジエチルエーテルで洗った後、クロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 109 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 89%

実施例 3

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程 A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃ に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、o-トルオイルクロリド (東京化成社製) 0.08 ml (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃ で 2 時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 192 mg を無色の油状物として得た。収率 88%

工程 B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程 A で調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メチル

ベンゾイルアミノ) ブチル) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)) アミノメチルベンゾ [b] フラン 190 mg (0.43 mmol) を 0℃ に冷やし、トリフルオロ酢酸 1.9 ml を加え、0℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 141 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 97%

実施例 4

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メチルベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

工程 A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メチルベンゾイルアミノ) ブチル) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃ に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、*m*-トルオイルクロリド (東京化成社製) 0.08 ml (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃ で 2 時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 174 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 79%

工程 B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メチルベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

上記行程 A で調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メチルベ

ンゾイルアミノ)ブチル)-N-(α -ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ[b]フラン170mg(0.39mmol)を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸1.7mlを加え、0℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物134mgを淡黄色の油状物として得た。収率100%

実施例5

2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ[b]フラン)の合成

工程A 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(α -ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(α -ブトキシカルボニル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン160mg(0.50mmol)を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.0mmol)、p-トルオイルクロリド(東京化成社製)0.08ml(0.6mmol)を加えた。反応液を0℃で1.5時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物192mgを淡黄色の油状物として得た。収率87%

工程B 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ[b]フラン)の合成

上記行程Aで調製された、2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メチル

ベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ [b] フラン 190 mg (0.43 mmol) を 0℃ に冷やし、トリフルオロ酢酸 1.9 ml を加え、0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 154 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 100%

実施例 6

2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

工程 A 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃ に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、*o*-アニソイルクロリド (東京化成社製) 0.09 ml (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃ で 2 時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 215 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 94%

工程 B 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

上記行程 A で調製された、2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-メトキ

シベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン200mg(0.44mmol)を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸2.0mlを加え、0℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物164mgを淡黄色の油状物として得た。収率100%

実施例7

2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メトキシベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程A 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メトキシベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン160mg(0.50mmol)を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.0mmol)、*m*-アニソイルクロリド(アルドリッチ社製)0.08ml(0.6mmol)を加えた。反応液を0℃で1.5時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物196mgを淡黄色の油状物として得た。収率86%

工程B 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メトキシベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-メトキ

シベンゾイルアミノ) ブチル) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)) アミノメチルベンゾ [b] フラン 190 mg (0.42 mmol) を 0℃ に冷やし、トリフルオロ酢酸 1.9 ml を加え、0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 153 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 100%

実施例 8

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

工程 A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ) ブチル) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃ に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、*p*-アニソイルクロリド (アルドリッチ社製) 102 mg (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃ で 2 時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 203 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 89%

工程 B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

上記行程 A で調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-メトキシ

ベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ[b]フラン190mg(0.42mmol)を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸1.9mlを加え、0℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物148mgを淡黄色の油状物として得た。収率100%

実施例9

2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ[b]フラン)の合成

工程A 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ[b]フラン)の合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン160mg(0.50mmol)を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.0mmol)、*o*-フルオロベンゾイルクロリド(東京化成社製)0.07ml(0.6mmol)を加えた。反応液を0℃で1.5時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物210mgを淡黄色の油状物として得た。収率95%

工程B 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ[b]フラン)の合成

上記行程Aで調製された、2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノメチルベンゾ[b]フラン200mg(0.45mmol)を0℃に冷やし、トリフ

ルオロ酢酸 2.0 ml を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 150 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 97%

実施例 10

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程 A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、m-フルオロベンゾイルクロリド (東京化成社製) 0.07 ml (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2:1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 209 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 94%

工程 B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程 A で調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン 190 mg (0.43 mmol) を 0℃に冷やし、トリフ

ルオロ酢酸1.9mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物153mgを淡黄色の油状物として得た。収率100%

実施例11

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン160mg(0.50mmol)を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.0mmol)、p-フルオロベンゾイルクロリド(東京化成社製)0.07ml(0.6mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物187mgを淡黄色の油状物として得た。収率84%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン180mg(0.41mmol)を0℃に冷やし、トリフ

ルオロ酢酸1.8mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物136mgを淡黄色の油状物として得た。収率97%

実施例12

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン160mg(0.50mmol)を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.0mmol)、o-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド(東京化成社製)0.09ml(0.6mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物213mgを淡黄色の油状物として得た。収率87%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン210mg(0.43mmol)を0℃に冷や

し、トリフルオロ酢酸 2.0 ml を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 166 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 99%

実施例 13

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、m-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (東京化成社製) 0.09 ml (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物 205 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 83%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン 198 mg (0.40 mmol) を 0℃に冷や

し、トリフルオロ酢酸 2.0 ml を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 P S 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 158 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 100%

実施例 14

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程 A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、p-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (東京化成社製) 0.09 ml (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 P S 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 205 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 83%

工程 B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程 A で調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン 200 mg (0.41 mmol) を 0℃に冷や

し、トリフルオロ酢酸2.0mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物154mgを淡黄色の固体として得た。収率96%

実施例15

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)ブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン160mg(0.50mmol)を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.0mmol)、m-ニトロベンゾイルクロリド(東京化成社製)111mg(0.6mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物200mgを淡黄色の油状物として得た。収率85%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)ブチル))-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン200mg(0.43mmol)を0℃に冷やし、トリフル

オロ酢酸 2.0 ml を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 141 mg を茶色の固体として得た。収率 90%

実施例 16

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-シアノベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

工程A 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-シアノベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

参考例 1 により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン 160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1.6 ml に溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol)、m-シアノベンゾイルクロリド (アルドリッチ社製) 99 mg (0.6 mmol) を加えた。反応液を 0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物 199 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 88%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-シアノベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フランの合成

上記行程Aで調製された、2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-シアノベンゾイルアミノ)ブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル))アミノメチルベンゾ[b]フラン 190 mg (0.42 mmol) を 0℃に冷やし、トリフル

オロ酢酸 2.0 ml を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム 20 ml に溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物 153 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 100%

実施例 17

(+) - 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(ベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フラン・塩酸塩の合成

実施例 1 で得られた、2-(N-(4-(ベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フラン 44.2 g (136 mmol) をメタノール 910 ml に溶かし、(R)-(-)-N-(3, 5-ジニトロベンゾイル)- α -フェニルグリシン (東京化成社製) 47.1 g (136 mmol) を加えた。反応液を室温で6時間放置した後、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥した。この結晶をメタノールで二度再結晶化した。得られた結晶 22.2 g を 0.5 規定の水酸化ナトリウム水溶液 70 ml に溶かし、クロロホルム 100 ml で二度抽出した。クロロホルム層を水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄後、ホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣を 2.7 規定の塩酸メタノール溶液に溶かし、減圧下濃縮し、析出した結晶を濾過後、減圧下乾燥して、表題化合物 10.9 g を白色結晶として得た。

光学純度 98.0% ee (大阪曹達社製キラルセル OD、カラム寸法 0.46 X 25 cm、溶出溶媒 ヘキサン:エタノール=90:10 (0.1% トリエチルアミン含有)、溶出速度 0.6 ml/分、検出波長 270 nm)

$[\alpha]_D$ 58.4 (c=0.5 メタノール)

実施例 18

(-) - 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(ベンゾイルアミノ)ブチル))アミノメチルベンゾ[b]フラン・塩酸塩の合成

実施例17の結晶化、再結晶化に用いた母液を全て集め、減圧下濃縮し、1.0規定の水酸化ナトリウム水溶液120mlに溶かし、クロロホルム100mlで二度抽出した。クロロホルム層を、水100ml、飽和食塩水100mlで洗浄後、ホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。得られた淡黄色の油状物をメタノール1.04lに溶かし、(S)-(+) -N-(3,5-ジニトロベンゾイル) - α -フェニールグリシン(アルドリッチ社製)35.6g(103mmol)を加えた。反応液を室温で5時間放置した後、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥した。この結晶をメタノールで一度再結晶化した。得られた結晶22.5gを0.5規定の水酸化ナトリウム水溶液70mlに溶かし、クロロホルム100mlで二度抽出した。クロロホルム層を水100ml、飽和食塩水100mlで洗浄後、ホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣を2.0規定の塩酸メタノール溶液に溶かし、減圧下濃縮し、析出した結晶を濾過後、減圧下乾燥して、表題化合物11.2gを白色結晶として得た。

光学純度 98.0% ee (大阪曹達社製キラルセルOD、カラム寸法 0.46X25cm、溶出溶媒 ヘキサン:エタノール=90:10(0.1%トリエチルアミン含有)、溶出速度 0.6ml/分、検出波長 270nm)

$[\alpha]_D$ -61.6 (c=0.5 メタノール)

実施例19

2-(N-(2-ベンゾイルアミノエチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-(N-(2-ベンゾイルアミノエチル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例2により調製された、2-(N-(2-アミノエチル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン141mg(0.50mmol)を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.00mmol)、ベンゾイルクロリド0.07ml(0.

6 mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20 mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20 ml、水20 ml、飽和食塩水20 mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10 g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物190 mgを淡黄色の油状物として得た。収率98%

行程B 2-(N-(2-ベンゾイルアミノエチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Aにより調製された、2-(N-(2-ベンゾイルアミノエチル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン179 mg (0.46 mmol)を塩化メチレン2.0 mlに溶かし、0℃に冷やして、カルボベンゾキシクロリドのトルエン溶液(東京化成社製)0.82 ml (1.38 mmol)を加えた。反応液を40℃で6時間攪拌した後、クロロホルム20 mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20 ml、水20 ml、飽和食塩水20 mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10 g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒で溶出し、2-(N-(2-ベンゾイルアミノエチル)-N-カルボベンゾキシ)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン183 mgを得た。このうち180 mg (0.42 mmol)を酢酸0.5 mlに溶かし、アニソール0.05 mlを加え、0℃に冷やし、30%臭化水素酸の酢酸溶液0.92 mlを加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、エーテル20 mlを加えて、析出した沈殿を濾取し、クロロホルム20 mlに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水20 ml、水20 ml、飽和食塩水20 mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮して、表題化合物129 mgを無色の油状物として得た。収率95%

実施例20

2-(N-(2-(3-メチルベンゾイルアミノ)エチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-(N-ベンジル-N-(2-(3-メチルベンゾイルアミノ)エチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例2により調製された、2-(N-(2-アミノエチル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン141mg(0.50mmol)を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml(1.00mmol)、m-トルオイルクロリド0.079ml(0.60mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物195mgを淡黄色の油状物として得た。収率97%

行程B 2-(N-(2-(3-メチルベンゾイルアミノ)エチル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Aにより調製された、2-(N-(2-(3-メチルベンゾイルアミノ)エチル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン195mg(0.49mmol)を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、カルボベンゾキシクロリドのトルエン溶液(東京化成社製)0.87ml(1.46mmol)を加えた。反応液を40℃で6時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=5:1の混合溶媒で溶出し、2-(N-(2-(3-メチルベンゾイルアミノ)エチル)-N-カルボベンゾキシ)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン194mgを得た。得られた化合物200mg(0.45mmol)を酢酸0.8

mlに溶かし、アニソール0.08mlを加え、0℃に冷やし、30%臭化水素酸の酢酸溶液1.48mlを加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、エーテル20mlを加えて、析出した沈殿を濾取し、クロロホルム20mlに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10g）に付し、クロロホルム：メタノール＝10：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物122mgを淡黄色の油状物として得た。収率78%

実施例21

2-（N-（2-（4-フルオロベンゾイル）アミノエチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-（N-ベンジル-N-（2-（4-フルオロベンゾイルアミノ）エチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例2により調製された、2-（N-（2-アミノエチル）-N-ベンジル）アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン141mg（0.50mmol）を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml（1.00mmol）、4-フルオロベンゾイルクロリド0.071ml（0.60mmol）を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10g）に付し、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物189mgを淡黄色の油状物として得た。収率93%

行程B 2-（N-（2-（4-フルオロベンゾイルアミノ）エチル））アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Aにより調製された、2-（N-（2-（4-フルオロベンゾイルアミノ

）エチル）－N－ベンジル）アミノメチル－2，3－ジヒドロベンゾ[b]フラン180mg（0.45mmol）を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、カルボベンゾキシクロリドのトルエン溶液（東京化成社製）0.80ml（1.35mmol）を加えた。反応液を40℃で6時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10g）に付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1の混合溶媒で溶出し、2－（N－（2－（4－フルオロベンゾイルアミノ）エチル）－N－カルボベンゾキシ）アミノメチル－2，3－ジヒドロベンゾ[b]フラン179mgを得た。得られた化合物179mg（0.40mmol）を酢酸0.72mlに溶かし、アニソール0.08mlを加え、0℃に冷やし、30%臭化水素酸の酢酸溶液1.33mlを加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、エーテル20mlを加えて、析出した沈殿を濾取し、クロロホルム20mlに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク社製、Art. 9385, 10g）に付し、クロロホルム：メタノール：濃アンモニア水＝30：1：0.1の混合溶媒で溶出し、表題化合物121mgを無色の油状物として得た。収率85%

実施例22

2－（N－（3－ベンゾイルアミノプロピル））アミノメチル－2，3－ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2－（N－（3－ベンゾイルアミノプロピル）－N－ベンジル）アミノメチル－2，3－ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例3により調製された、2－（N－（3－アミノプロピル）－N－ベンジル）アミノメチル－2，3－ジヒドロベンゾ[b]フラン445mg（1.50mmol）を塩化メチレン5.0mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルア

ミン0.42ml (3.00mmol)、ベンゾイルクロリド0.21ml (1.8mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物555mgを淡黄色の油状物として得た。収率92%

行程B 2-(N-(3-ベンゾイルアミノプロピル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Aにより調製された、2-(N-(3-ベンゾイルアミノプロピル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン180mg (0.45mmol)を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、カルボベンゾキシクロリドのトルエン溶液(東京化成社製)0.80ml (1.34mmol)を加えた。反応液を40℃で4時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、クロロホルムで溶出し、2-(N-(3-ベンゾイルアミノプロピル)-N-カルボベンゾキシ)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン203mgを得た。このうち152mg (0.34mmol)を酢酸0.5mlに溶かし、アニソール0.05mlを加え、0℃に冷やし、30%臭化水素酸の酢酸溶液0.75mlを加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、エーテル20mlを加えて、析出した沈殿を濾取し、クロロホルム20mlに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、クロロホルム:メタノール=30:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物105mgを淡黄色の油状物として得た。収率99%

実施例 23

2-(N-(3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)プロピル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程A 2-(N-ベンジル-N-(3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)プロピル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

参考例3により調製された、2-(N-(3-アミノプロピル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン227mg(0.76mmol)を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.23ml(1.62mmol)、4-フルオロベンゾイルクロリド0.12ml(0.97mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物321mgを淡黄色の油状物として得た。収率100%

行程B 2-(N-(3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)プロピル))アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの合成

工程Aにより調製された、2-(N-(3-(4-フルオロベンゾイルアミノ)プロピル)-N-ベンジル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン200mg(0.48mmol)を塩化メチレン2.0mlに溶かし、0℃に冷やして、カルボベンゾキシクロリドのトルエン溶液(東京化成社製)0.85ml(1.43mmol)を加えた。反応液を40℃で2.5時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下(50mmol)濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン

: 酢酸エチル = 1 : 1 の混合溶媒で溶出し、2 - (N - (3 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) プロピル) - N - カルボベンゾキシ) アミノメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン 194 mg を得た。得られた化合物 192 mg (0.42 mmol) を酢酸 0.5 ml に溶かし、アニソール 0.05 ml を加え、0℃ に冷やし、30% 臭化水素酸の酢酸溶液 0.92 ml を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、エーテル 20 ml を加えて、析出した沈殿を濾取し、クロロホルム 20 ml に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水 20 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、クロロホルム : メタノール = 3 : 1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 121 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 77%

実施例 24

2 - (N - (4 - ベンゾイルアミノブチル) - N - メチル) アミノメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

実施例 1 により調製された 2 - (N - (4 - ベンゾイルアミノブチル)) アミノメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン 160 mg (0.50 mmol) をメタノール 1.6 ml に溶かし、0℃ に冷やして、37% ホルムアルデヒド水溶液 0.40 ml (5.0 mmol) を加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム 31 mg (0.50 mmol) を加え、0℃ で 2 時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、クロロホルム : メタノール = 50 : 1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 139 mg を無色の油状物として得た。収率 82%

実施例 25

2 - (N - (4 - ベンゾイルアミノブチル) - N - エチル) アミノメチル -

2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

実施例 1 により調製された 2-(N-(4-ベンゾイルアミノブチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 160 mg (0.50 mmol) をアセトニトリル 1.6 ml に溶かし、ヨウ化エチル 0.048 ml (0.60 mmol) と炭酸カリウム 138 mg (1.00 mmol) を加えて、60℃ で一昼夜攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、クロロホルム：メタノール=50：1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 145 mg を淡黄色の油状物として得た。収率 82%

実施例 26

2-(N-(3-ベンゾイルアミノプロピル)-N-メチル) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

実施例 22 により調製された 2-(N-(3-ベンゾイルアミノプロピル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン 164 mg (0.53 mmol) をメタノール 1.6 ml に溶かし、0℃ に冷やして、37% ホルムアルデヒド水溶液 0.40 ml (5.0 mmol) を加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム 35 mg (0.56 mmol) を加え、0℃ で 2 時間攪拌した後、クロロホルム 20 ml を加えて、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で洗浄後、クロロホルム層をホワットマン 1 PS 濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art. 9385, 10 g) に付し、クロロホルム：メタノール=30：1 の混合溶媒で溶出し、表題化合物 128 mg を無色の油状物として得た。収率 72%

実施例 27

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

工程 A 2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(4-フルオロベ

ンゼンスルホニルアミノ)ブチル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン160 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン1.6 ml に溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14 ml (1.0 mmol)、p-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(東京化成社製)117 mg (0.60 mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20 mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20 ml、水20 ml、飽和食塩水20 mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10 g)に付し、ヘキサン:酢酸エチル=5:1の混合溶媒で溶出し、表題化合物203 mgを淡黄色の油状物として得た。収率85%

工程B 2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

上記行程Aで調製された、2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル)アミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン194 mg (0.40 mmol) を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸2.0 mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20 mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20 ml、水20 ml、飽和食塩水20 mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物148 mgを淡黄色の油状物として得た。収率97%

実施例28

2,3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル)アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

工程A 2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(3-ニトロベン

ゼンスルホニルアミノ) ブチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン160mg (0.50mmol) を塩化メチレン1.6mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.14ml (1.0mmol)、m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(東京化成社製)133mg (0.60mmol)を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：1の混合溶媒で溶出し、表題化合物180mgを淡黄色の油状物として得た。収率71%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

上記行程Aで調製された、2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(3-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ブチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン180mg (0.36mmol) を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸2.0mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物143mgを淡黄色の油状物として得た。収率99%

実施例29

2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

工程A 2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(2-アセトキシ

ベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フランの合成

参考例1により調製された、2-(N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン640mg (2.00mmol) を塩化メチレン7mlに溶かし、0℃に冷やして、トリエチルアミン0.42ml (3.0mmol)、0-アセチルサリチロイルクロリド(アルドリッチ社製) 497mg (2.50mmol) を加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 20g)に付し、クロロホルムで溶出し、表題化合物760mgを淡黄色の油状物として得た。収率79%

工程B 2, 3-ジヒドロ-2-(N-(4-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチルベンゾ [b] フランの合成

上記工程Aで調製された、2-(N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-(2-アセトキシベンゾイルアミノ) ブチル)) アミノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン600mg (1.24mmol) をメタノール6mlに溶かし、0℃に冷やして、1Nのナトリウムメトキシドのメタノール溶液1.5mlを加えた。反応液を0℃で2時間攪拌した後、クロロホルム20mlを加えて、飽和塩化アンモニウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製、Art. 9385, 10g)に付し、クロロホルムで溶出し、淡黄色の油状物を得た。この油状物を0℃に冷やし、トリフルオロ酢酸4.8mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム20mlに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水20ml、水20ml、飽和食塩水20mlで洗浄後、クロロホルム層をホワットマン1PS濾紙を通して脱水し、減圧下濃縮し、表題化合物

332 mgを白色の泡状物質として得た。収率79%

表1 セロトニン1A受容体に対する親和性

実施例番号	5-HT _{1A} K _i (nM)
1	2.9
2	1.1
4	1.2
5	1.2
7	4.3
9	8.2
10	3.0
11	2.6
13	5.3
15	1.1
18	1.3
19	3.7
20	1.6
21	2.0
23	1.2
24	1.1
25	3.1
29	5.4

表2 抗嘔吐作用評価

実施例番号	投与量 (mg/kg)	嘔吐するまでの時間 (最高10分まで)	例数
生理食塩水		55秒	4
1	1	10分	4
2	3	6分4秒	4
4	3	10分	4
5	3	3分9秒	4
7	3	7分15秒	4
9	3	8分5秒	4
10	3	9分43秒	4
11	3	10分	4
18	1	9分2秒	4
22	3	7分6秒	4
24	3	10分	4
25	3	7分35秒	4

表3 アドレナリン α 1受容体に対する親和性

実施例番号	アドレナリン α 1 K _i (nM)
1	350
2	270
4	270
5	290
7	340
9	330
10	420
11	300
13	380
15	250
18	270
24	760
25	710
29	260

表4 抗うつ作用（ラット強制水泳）

実施例番号	投与量 (mg/kg p. o.)	不動時間 (秒)	例数
生理食塩水		200	6
1	30	117	6
17	60	142	6
18	30	142	6

表5 実施例の化合物の置換基

実施例No	R 1	n	A	R 2
1	H	4	CO	H
2	H	4	SO ₂	H
3	H	4	CO	2-Me
4	H	4	CO	3-Me
5	H	4	CO	4-Me
6	H	4	CO	2-OMe
7	H	4	CO	3-OMe
8	H	4	CO	4-OMe
9	H	4	CO	2-F
10	H	4	CO	3-F
11	H	4	CO	4-F
12	H	4	CO	2-CF ₃
13	H	4	CO	3-CF ₃
14	H	4	CO	4-CF ₃
15	H	4	CO	3-NO ₂
16	H	4	CO	3-CN
17	(+) 体 H	4	CO	H
18	(-) 体 H	4	CO	H
19	H	2	CO	H
20	H	2	CO	3-Me
21	H	2	CO	4-F
22	H	3	CO	H
23	H	3	CO	4-F
24	Me	4	CO	H
25	Et	4	CO	H
26	Me	3	CO	H

表 5 (つづき)

2 7	H	4	S O 2	4 - F
2 8	H	4	S O 2	3 - N O 2
2 9	H	4	C O	2 - O H

表6 物性

化合物	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm) MASS (FAB)
参考例1 工程A	2.29 (3H, s) 3.30 (2H, d, J=6.6 Hz) 5.00~5.10 (2H, m) 5.80~6.00 (1H, m) 7.15~7.30 (4H, m) 176 (MH ⁺)
参考例1 工程B	2.36 (3H, s) 2.86 (1H, dd, J=14.5 Hz, 9.2 Hz) 3.63 (1H, dd, J=14.5 Hz, 4.3 Hz) 3.67 (1H, t, J=10.0 Hz) 3.89 (1H, dd, J=10.2 Hz, 3.9 Hz) 4.25~4.35 (1H, m) 337 (MH ⁺)
参考例1 工程C	3.12 (1H, dd, J=15.8 Hz, 6.5 Hz) 3.35~3.65 (3H, m) 4.95~5.05 (1H, m) 6.79 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.87 (1H, t, J=7.5 Hz) 7.10~7.20 (2H, m) 212 (M ⁺)
参考例1 工程D	1.60~1.75 (4H, m) 2.65~3.00 (1H, dd, J=15.5 Hz, 9.2 Hz) 3.60 (2H, t, J=5.0 Hz) 4.85~5.00 (1H, m) 6.76 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.84 (1H, t, J=7.2 Hz) 7.05~7.20 (2H, m) 222 (MH ⁺)

表6 (つづき)

参考例1 工程E	<p>1. 40~1. 60 (4H, m) 1. 46 (9H, s) 2. 89 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 7. 3 Hz) 3. 20~3. 65 (7H, m) 5. 00 (1H, brs) 6. 76 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 84 (1H, t, J=7. 5 Hz) 7. 00~7. 20 (2H, m) 3 2 2 (MH⁺) , 2 2 2</p>
参考例1 工程F	<p>1. 40~1. 75 (4H, m) 1. 44 (9H, s) 2. 44 (3H, s) 2. 86 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 7. 2 Hz) 3. 20~3. 70 (5H, m) 4. 05 (2H, t, J=5. 9 Hz) 4. 95 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 6 Hz) 6. 84 (1H, t, J=7. 5 Hz) 7. 05~7. 20 (2H, m) 7. 33 (2H, d, J=8. 3 Hz) 7. 78 (2H, d, J=8. 3 Hz) 4 7 6 (MH⁺) , 3 7 6</p>
参考例1 工程G	<p>1. 40~1. 70 (4H, m) 1. 47 (9H, s) 2. 89 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 7. 3 Hz) 3. 20~3. 75 (7H, m) 5. 00 (1H, brs) 6. 76 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 84 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~7. 20 (2H, m) 3 4 7 (MH⁺) , 2 4 7</p>
参考例1 工程H	<p>3 2 1 (MH⁺) , 2 2 1</p>

表6 (つづき)

参考例2 工程A	<p>1. 70 (1H, s) 2. 85~3. 05 (3H, m) 3. 25 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 86 (2H, s) 4. 90~5. 00 (1H, m) 6. 75~6. 90 (2H, m) 7. 05~7. 20 (2H, m) 7. 20~7. 40 (5H, m)</p> <p>240 (MH⁺)</p>
参考例2 工程B	<p>2. 70~3. 00 (5H, m) 3. 10 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 65~3. 90 (4H, m) 4. 80~4. 95 (1H, m) 6. 66 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 70~6. 80 (1H, m) 7. 00~7. 30 (7H, m) 7. 65~7. 75 (2H, m) 7. 75~7. 85 (2H, m)</p> <p>413 (MH⁺)</p>
参考例2 工程C	<p>1. 63 (2H, s) 2. 60~2. 95 (7H, m) 3. 22 (1H, dd, J=15. 7Hz, 9. 1Hz) 3. 72 (1H, d, J=13. 7Hz) 3. 75 (1H, d, J=13. 7Hz) 4. 85~5. 00 (1H, m) 6. 76 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 75~6. 85 (1H, m) 7. 05~7. 20 (2H, m) 7. 20~ 7. 35 (5H, m)</p> <p>283 (MH⁺)</p>

表6 (つづき)

参考例3 工程A	<p>1. 80~1. 95 (2H, m) 2. 55~2. 90 (4H, m) 2. 95 (1H, dd, J=15. 7Hz, 7. 4Hz)</p> <p>3. 21 (1H, dd, J=15. 7Hz, 9. 1Hz)</p> <p>3. 60~3. 80 (4H, m) 4. 80~4. 95 (1H, m) 6. 69 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 79 (1H, dd, J=7. 6Hz, 7. 3Hz) 7. 00~7. 40 (7H, m) 7. 65~7. 75 (2H, m) 7. 80~7. 90 (2H, m)</p> <p>427 (MH⁺)</p>
参考例3 工程B	<p>1. 53 (2H, s) 1. 55~1. 70 (2H, m)</p> <p>2. 50~2. 75 (5H, m) 2. 82 (1H, dd, J=13. 5Hz, 6. 3Hz) 2. 92 (1H, dd, J=15. 5Hz, 7. 6Hz) 3. 20 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 1Hz) 3. 64 (1H, d, J=13. 7Hz) 3. 73 (1H, d, J=13. 7Hz)</p> <p>4. 80~4. 95 (1H, m) 6. 75 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 81 (1H, dd, J=7. 6Hz, 7. 3Hz) 7. 00~7. 15 (2H, m) 7. 20~7. 35 (5H, m)</p> <p>297 (MH⁺)</p>
実施例1 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 50~1. 70 (4H, m)</p> <p>2. 87 (1H, dd, J=15. 7Hz, 7. 2Hz)</p> <p>3. 20~3. 70 (7H, m) 5. 00 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 5Hz) 7. 00~7. 20 (2H, m) 7. 35~7. 85 (5H, m)</p>

表6 (つづき)

	425 (MH ⁺) , 325
実施例1 工程B	<p>1. 45~1.65 (5H, m) 2. 64 (2H, t, J=6.6 Hz) 2. 65~2.85 (3H, m) 3. 16 (1H, dd, J=15.5 Hz, 9.2 Hz) 3. 38 (2H, dt, J=6.3 Hz, 6.3 Hz) 4. 75~4.85 (1H, m) 6. 68 (1H, d, J=7.9 Hz) 6. 75 (1H, t, J=7.5 Hz) 6. 90 (1H, brs) 6. 95~7.10 (2H, m) 7. 25~7.40 (3H, m) 7. 68 (2H, d, J=7.3 Hz)</p> <p>325 (MH⁺)</p>
実施例2 工程A	<p>1. 40~1.70 (4H, m) 1. 54 (9H, s) 2. 95 (1H, dd, J=15.5 Hz, 7.1 Hz) 3. 00~3.75 (7H, m) 5. 05 (1H, brs) 6. 83 (1H, d, J=7.6 Hz) 6. 94 (1H, t, J=7.3 Hz) 7. 15~7.35 (2H, m) 7. 55~7.70 (3H, m) 7. 90~8.00 (2H, m)</p> <p>461 (MH⁺) , 361</p>
実施例2 工程B	<p>1. 35~1.60 (5H, m) 2. 45~3.00 (7H, m) 3. 23 (1H, dd, J=15.5 Hz, 9.2 Hz) 4. 85~5.00 (1H, m) 6. 69 (1H, d, J=8.0 Hz) 6. 76 (1H, t, J=7.3 Hz) 7. 00~7.20 (2H, m) 7. 35~7.50 (3H, m) 7. 78 (2H, d, J=7.7 Hz)</p> <p>325 (MH⁺)</p>

表6 (つづき)

実施例3 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 50~1. 75 (4H, m) 2. 43 (3H, s) 2. 88 (1H, dd, J=15. 8Hz, 6. 9Hz) 3. 20~3. 55 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 4Hz) 7. 05~7. 40 (6H, m)</p> <p>439 (MH⁺) , 339</p>
実施例3 工程B	<p>1. 50~1. 70 (5H, m) 2. 36 (3H, s) 2. 60~2. 85 (5H, m) 3. 09 (1H, dd, J= 15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 30~3. 45 (2H, m) 4. 60~4. 75 (1H, m) 6. 57 (1H, brs) 6. 67 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 74 (1H, t, J=7. 4Hz) 7. 00~7. 35 (6H, m)</p> <p>339 (MH⁺)</p>
実施例4 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 55~1. 70 (4H, m) 2. 37 (3H, s) 2. 87 (1H, dd, J=15. 7 Hz, 7. 1Hz) 3. 20~3. 55 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 4Hz) 7. 05~ 7. 35 (5H, m) 7. 50~7. 70 (2H, m)</p> <p>439 (MH⁺) , 339</p>
実施例4 工程B	<p>1. 50~1. 70 (5H, m) 2. 30 (3H, s) 2. 65 (2H, t, J=6. 6Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 38 (2H, dd, J=12. 2Hz,</p>

表6 (つづき)

	6. 3 Hz) 4. 75~4. 90 (1H, m) 6. 68 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 75 (1H, brs) 6. 75 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 19 (2H, d, J=5. 6 Hz) 7. 45~7. 50 (1H, m) 7. 52 (1H, s) 339 (MH ⁺)
実施例5 工程A	1. 45 (9H, s) 1. 55~1. 75 (4H, m) 2. 37 (3H, s) 2. 87 (1H, dd, J=15. 7 Hz, 6. 6 Hz) 3. 20~3. 55 (7H, m) 4. 95 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~ 7. 25 (5H, m) 7. 65~7. 80 (2H, m) 439 (MH ⁺) , 339
実施例5 工程B	1. 50~1. 75 (5H, m) 2. 29 (3H, s) 2. 63 (2H, t, J=6. 4 Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 16 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 8. 9 Hz) 3. 36 (2H, dd, J=12. 0 Hz, 6. 1 Hz) 4. 75~4. 90 (1H, m) 6. 67 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 74 (1H, t, J=7. 4 Hz) 6. 82 (1H, brs) 7. 00~ 7. 15 (4H, m) 7. 58 (2H, d, J=7. 9 Hz) 339 (MH ⁺)
実施例6 工程A	1. 45 (9H, s) 1. 50~1. 70 (4H, m) 2. 88 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 7. 3 Hz)

表6 (つづき)

	<p>3. 20~3. 60 (7H, m) 3. 93 (3H, s)</p> <p>4. 98 (1H, b r s) 6. 73 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 82 (1H, t, J=7. 4 Hz) 6. 95 (1H, d, J=8. 6 Hz) 7. 00~7. 20 (3H, m) 7. 40~7. 50 (1H, m) 7. 87 (1H, b r s) 8. 19 (1H, d, J=17. 8 Hz)</p> <p>455 (MH⁺) , 355</p>
実施例6 工程B	<p>1. 50~1. 70 (5H, m) 2. 65 (2H, t, J=6. 3 Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 19 (1H, d d, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 3. 40 (2H, d d, J=12. 4 Hz, 6. 8 Hz) 3. 87 (3H, s) 4. 75~4. 95 (1H, m) 6. 68 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 74 (1H, t, J=7. 4 Hz) 6. 89 (1H, d, J=8. 3 Hz) 6. 95~7. 15 (3H, m) 7. 30~7. 40 (1H, m) 8. 10 (1H, b r s) 8. 12 (1H, d d, J=7. 8 Hz, 1. 8 Hz)</p> <p>355 (MH⁺)</p>
実施例7 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 50~1. 80 (4H, m)</p> <p>2. 87 (1H, d d, J=15. 7 Hz, 7. 1 Hz)</p> <p>3. 20~3. 70 (7H, m) 3. 83 (3H, s)</p> <p>4. 97 (1H, b r s) 6. 73 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~7. 50 (7H, m)</p> <p>455 (MH⁺) , 355</p>

表6 (つづき)

実施例7 工程B	<p>1. 50~1. 80 (5H, m) 2. 60~2. 90 (4H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 5Hz, 8. 9Hz)</p> <p>3. 30~3. 50 (2H, m) 3. 74 (3H, s)</p> <p>4. 70~4. 90 (1H, m) 6. 68 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 75 (1H, t, J=7. 4Hz)</p> <p>6. 80~7. 30 (7H, m)</p> <p>355 (MH⁺)</p>
実施例8 工程A	<p>1. 46 (9H, s) 1. 50~1. 80 (4H, m)</p> <p>2. 88 (1H, dd, J=15. 8Hz, 6. 9Hz)</p> <p>3. 20~3. 60 (7H, m) 3. 83 (3H, s)</p> <p>4. 96 (1H, brs) 6. 70~6. 90 (4H, m)</p> <p>7. 00~7. 20 (2H, m) 7. 70~7. 90 (2H, m)</p> <p>455 (MH⁺) , 355</p>
実施例8 工程B	<p>1. 50~1. 80 (5H, m) 2. 60~2. 90 (4H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz)</p> <p>3. 30~3. 50 (2H, m) 3. 74 (3H, s)</p> <p>4. 75~4. 90 (1H, m) 6. 70~6. 90 (5H, m) 7. 00~7. 10 (2H, m) 7. 66 (2H, d, J=8. 9Hz)</p> <p>355 (MH⁺)</p>

表6 (つづき)

実施例9 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 50~1. 80 (4H, m) 2. 88 (1H, dd, J=15. 7 Hz, 7. 1 Hz) 3. 20~3. 70 (7H, m) 4. 98 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 82 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~7. 50 (5H, m) 8. 07 (1H, t, J=7. 4 Hz)</p> <p>443 (MH⁺) , 343</p>
実施例9 工程B	<p>1. 50~1. 80 (5H, m) 2. 65 (2H, t, J=6. 8 Hz) 2. 75 (1H, dd, J=12. 5 Hz, 4. 0 Hz) 2. 80~2. 90 (2H, m) 3. 18 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 3. 42 (2H, dd, J=12. 2 Hz, 5. 6 Hz) 4. 70~4. 90 (1H, m) 6. 68 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 74 (1H, t, J=7. 4 Hz) 6. 90 (1H, brs) 6. 95~7. 45 (5H, m) 7. 99 (1H, dt, J=7. 9 Hz, 2. 0 Hz)</p> <p>343 (MH⁺)</p>
実施例10 工程A	<p>1. 46 (9H, s) 1. 50~1. 80 (4H, m) 2. 87 (1H, dd, J=15. 7 Hz, 7. 1 Hz) 3. 20~3. 60 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J=7. 6 Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 3 Hz) 7. 00~7. 70 (6H, m)</p> <p>443 (MH⁺) , 343</p>

表6 (つづき)

実施例10 工程B	<p>1. 40~1. 70 (5H, m) 2. 65 (2H, t, J=6. 4 Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 3. 38 (2H, dd, J=12. 1 Hz, 6. 6 Hz) 4. 70~4. 90 (1H, m) 6. 67 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 75 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~7. 50 (7H, m)</p> <p>343 (MH⁺)</p>
実施例11 工程A	<p>1. 46 (9H, s) 1. 50~1. 80 (4H, m) 2. 87 (1H, dd, J=15. 7 Hz, 7. 1 Hz) 3. 20~3. 80 (7H, m) 4. 95 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J=7. 6 Hz) 6. 84 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~7. 20 (4H, m) 7. 70~7. 90 (2H, m)</p> <p>443 (MH⁺) , 343</p>
実施例11 工程B	<p>1. 50~1. 80 (5H, m) 2. 65 (2H, t, J=6. 4 Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 3. 37 (2H, dd, J=11. 9 Hz, 6. 3 Hz) 4. 70~4. 90 (1H, m) 6. 68 (1H, d, J=8. 3 Hz) 6. 76 (1H, t, J=6. 4 Hz) 6. 90~7. 10 (4H, m) 7. 60~7. 70 (2H, m)</p> <p>343 (MH⁺)</p>

表6 (つづき)

実施例12 工程A	<p>1. 40~1. 80 (13H, m) 2. 88 (1H, dd, J=15. 8Hz, 7. 3Hz) 3. 20~3. 70 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 82 (1H, t, J=7. 3Hz) 7. 00~7. 20 (2H, m) 7. 45~7. 70 (4H, m)</p> <p>493 (MH⁺) , 393</p>
実施例12 工程B	<p>1. 40~1. 80 (5H, m) 2. 50~2. 80 (4H, m) 3. 06 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 30~3. 50 (2H, m) 4. 50~4. 70 (1H, m) 6. 66 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 74 (1H, t, J=7. 4Hz) 6. 83 (1H, brs) 6. 95~7. 10 (2H, m) 7. 40~7. 60 (3H, m) 7. 60 (1H, d, J=7. 6Hz)</p> <p>393 (MH⁺)</p>
実施例13 工程A	<p>1. 44 (9H, s) 1. 50~1. 80 (4H, m) 2. 87 (1H, dd, J=15. 7Hz, 7. 1Hz) 3. 20~3. 60 (7H, m) 4. 95 (1H, brs) 6. 70~6. 90 (2H, m) 7. 00~7. 20 (2H, m) 7. 45~7. 60 (1H, m) 7. 60~7. 70 (1H, m) 7. 95~8. 20 (2H, m)</p> <p>493 (MH⁺) , 393</p>

表6 (つづき)

実施例13 工程B	<p>1. 50~1. 80 (5H, m) 2. 66 (2H, t, J=6. 4 Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 16 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 3. 40 (2H, dd, J=11. 9 Hz, 5. 9 Hz) 4. 75~4. 85 (1H, m) 6. 65 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 75 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 02 (1H, t, J=7. 9 Hz) 7. 06 (1H, d, J=7. 4 Hz) 7. 40 (1H, brs) 7. 43 (1H, t, J=7. 8 Hz) 7. 63 (1H, d, J=7. 6 Hz) 7. 88 (1H, d, J=7. 6 Hz) 7. 96 (1H, s)</p> <p>393 (MH⁺)</p>
実施例14 工程A	<p>1. 46 (9H, s) 1. 55~1. 75 (4H, m) 2. 88 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 6. 9 Hz) 3. 20~3. 70 (7H, m) 4. 95 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 84 (1H, t, J=7. 3 Hz) 7. 00~7. 40 (2H, m) 7. 66 (2H, d, J=7. 9 Hz) 7. 80~8. 05 (3H, m)</p> <p>493 (MH⁺) , 393</p>
実施例14 工程B	<p>1. 50~1. 80 (5H, m) 2. 67 (2H, t, J=6. 4 Hz) 2. 70~2. 90 (3H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 9. 2 Hz) 3. 40 (2H, dd, J=11. 9 Hz, 6. 3 Hz) 4. 75~4. 90 (1H, m) 6. 67 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 76 (1H, t, J=7. 4 Hz) 7. 00~7. 10 (2H, m) 7. 30 (1H, brs) 7. 56 (2H, d, J=8. 3 Hz) 7. 80 (2H, d, J=8. 3 Hz)</p>

表6 (つづき)

	393 (MH ⁺)
実施例15 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 60~1. 80 (4H, m) 2. 87 (1H, dd, J=15. 7Hz, 7. 1Hz) 3. 20~3. 70 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 72 (1H, d, J=7. 3Hz) 6. 83 (1H, t, J=7. 3Hz) 7. 05~7. 20 (2H, m) 7. 55~7. 20 (2H, m) 8. 15~8. 35 (2H, m)</p> <p>470 (MH⁺) , 370</p>
実施例15 工程B	<p>1. 55~1. 80 (5H, m) 2. 71 (2H, t, J=6. 3Hz) 2. 75~2. 90 (3H, m) 3. 17 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 44 (2H, dd, J=11. 4Hz, 5. 4Hz) 4. 70~4. 85 (1H, m) 6. 62 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 74 (1H, t, J=7. 4Hz) 7. 01 (1H, t, J=7. 6Hz) 7. 04 (1H, d, J=7. 3Hz) 7. 52 (1H, t, J=8. 1Hz) 7. 77 (1H, brs) 8. 10~8. 30 (2H, m) 8. 51 (1H, t, J=2. 0Hz)</p> <p>370 (MH⁺)</p>
実施例16 工程A	<p>1. 48 (9H, s) 1. 55~1. 80 (4H, m) 2. 88 (1H, dd, J=15. 8Hz, 7. 1Hz) 3. 20~3. 70 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 84 (1H, t, J=7. 3Hz) 7. 05~7. 20 (2H, m) 7. 53</p>

表6 (つづき)

	(1H, t, J=7.8Hz) 7.60~7.80 (2H, m) 8.00~8.30 (2H, m) 450 (MH ⁺) , 350
実施例16 工程B	1.60~1.85 (5H, m) 2.76 (2H, t, J=6.3Hz) 2.80~2.95 (3H, m) 3.28 (1H, dd, J=15.5Hz, 9.2Hz) 3.48 (2H, dd, J=11.7Hz, 6.1Hz) 4.80~4.95 (1H, m) 6.74 (1H, d, J=7.9Hz) 6.83 (1H, t, J=7.4Hz) 7.10 (1H, t, J=7.8Hz) 7.14 (1H, d, J=7.6Hz) 7.52 (1H, t, J=7.9Hz) 7.57 (1H, brs) 7.70~7.80 (1H, m) 8.0~8.10 (2H, m) 350 (MH ⁺)
実施例17	フリーベースの化合物は、実施例1と同じNMR 325 (MH ⁺)
実施例18	フリーベースの化合物は、実施例1と同じNMR 325 (MH ⁺)
実施例19 工程A	2.70~3.00 (5H, m) 3.22 (1H, dd, J=15.5Hz, 9.2Hz) 3.30~3.45 (1H, m) 3.55~3.70 (1H, m) 3.72 (1H, d, J=13.7Hz) 3.84 (1H, d, J=13.7Hz) 4.85~5.00 (1H, m) 6.60 (1H, d, J=7.9Hz) 6.75~6.85 (1H, m) 7.00~7.40 (8H, m) 7.40~7.55 (3H, m)

表6 (つづき)

	<p>7. 75~7. 85 (2H, m)</p> <p>387 (MH⁺)</p>
実施例19 工程B	<p>1. 94 (1H, s) 2. 80~2. 95 (5H, m)</p> <p>3. 20 (1H, dd, J=15. 7Hz, 9. 4Hz)</p> <p>3. 40~3. 55 (2H, m) 4. 80~4. 95 (1H, m) 6. 67 (1H, d, J=8. 3Hz) 6. 70~</p> <p>6. 80 (1H, m) 6. 85 (1H, brs) 7. 00~</p> <p>7. 15 (2H, m) 7. 30~7. 50 (3H, m)</p> <p>7. 65~7. 75 (2H, m)</p> <p>297 (MH⁺)</p>
実施例20 工程A	<p>2. 42 (3H, s) 2. 80~3. 00 (5H, m)</p> <p>3. 23 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz)</p> <p>3. 30~3. 45 (1H, m) 3. 55~3. 70 (1H, m) 3. 73 (1H, d, J=13. 5Hz) 3. 84</p> <p>(1H, d, J=13. 5Hz) 4. 85~5. 00 (1H, m) 6. 61 (1H, d, J=7. 9Hz) 6. 82 (1H, dd, J=7. 6Hz, 7. 3Hz) 7. 05~7. 15</p> <p>(3H, m) 7. 20~7. 40 (7H, m) 7. 55~</p> <p>7. 70 (1H, m) 7. 66 (1H, s)</p> <p>401 (MH⁺)</p>
実施例20 工程B	<p>1. 75 (1H, brs) 2. 39 (3H, s) 2. 90~</p> <p>3. 00 (5H, m) 3. 27 (1H, dd, J=</p> <p>15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 50~3. 60 (2H, m)</p> <p>4. 85~5. 00 (1H, m) 6. 75 (1H, d, J=</p>

表6 (つづき)

	<p>7.9 Hz) 6.80~6.90 (2H, m) 7.05~7.20 (2H, m) 7.25~7.30 (2H, m)</p> <p>7.50~7.60 (1H, m) 7.61 (1H, s)</p> <p>311 (MH⁺)</p>
実施例21 工程A	<p>2.70~2.95 (5H, m) 3.20~3.40 (2H, m) 3.55~3.70 (1H, m) 3.71 (1H, d, J=13.5 Hz) 3.84 (1H, d, J=13.5 Hz)</p> <p>4.85~5.00 (1H, m) 6.59 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.80~6.90 (1H, m) 7.00~7.35 (10H, m) 7.81 (2H, dd, J=8.9 Hz, 5.3 Hz)</p> <p>405 (MH⁺)</p>
実施例21 工程B	<p>1.82 (1H, brs) 2.90~3.00 (5H, m) 3.28 (1H, dd, J=15.7 Hz, 9.4 Hz)</p> <p>3.45~3.65 (2H, m) 4.85~5.00 (1H, m) 6.74 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.80~6.90 (1H, m) 6.90 (1H, brs) 7.05~7.20 (4H, m) 7.78 (2H, dd, J=8.9 Hz, 5.3 Hz)</p> <p>315 (MH⁺)</p>
実施例22 工程A	<p>1.70~1.85 (2H, m) 2.60~2.95 (5H, m) 3.21 (1H, dd, J=15.7 Hz, 9.1 Hz)</p> <p>3.40~3.80 (4H, m) 4.90~5.00 (1H, m) 6.56 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.81 (</p>

表6 (つづき)

	<p>1 H, dd, J=7.6 Hz, 7.3 Hz) 7.00~ 7.50 (1 H, m) 7.70~7.80 (2 H, m)</p> <p>401 (MH⁺)</p>
実施例22 工程B	<p>1.75~1.90 (2 H, m) 2.19 (1 H, brs) 2.80~2.90 (5 H, m) 3.26 (1 H, dd, J= 15.5 Hz, 9.2 Hz) 3.50~3.70 (2 H, m) 4.85~5.00 (1 H, m) 6.74 (1 H, d, J= 7.9 Hz) 6.80~6.90 (1 H, m) 7.05~ 7.20 (2 H, m) 7.30~7.50 (3 H, m) 7.80~7.90 (2 H, m) 7.99 (1 H, brs)</p> <p>311 (MH⁺)</p>
実施例23 工程A	<p>1.65~1.85 (2 H, m) 2.55~2.95 (5 H, m) 3.22 (1 H, dd, J=15.5 Hz, 9.2 Hz) 3.40~3.75 (2 H, m) 3.64 (1 H, d, J= 13.5 Hz) 3.75 (1 H, d, J=13.5 Hz) 4.85~5.00 (1 H, m) 6.55 (1 H, d, J= 7.9 Hz) 6.80~6.90 (1 H, m) 7.00~ 7.35 (10 H, m) 7.38 (1 H, brs) 7.70 ~7.80 (2 H, m)</p> <p>419 (MH⁺)</p>
実施例23 工程B	<p>1.75~1.85 (3 H, m) 2.80~3.00 (5 H, m) 3.26 (1 H, dd, J=15.5 Hz, 9.2 Hz) 3.50~3.70 (2 H, m) 4.85~5.00 (1 H, m) 6.73 (1 H, d, J=7.9 Hz) 6.85 (</p>

表6 (つづき)

	<p>1 H, dd, J=7.6 Hz, 7.3 Hz) 7.00~ 7.20 (4H, m) 7.80~7.90 (2H, m) 8.14 (1H, brs)</p> <p>329 (MH⁺)</p>
実施例24	<p>1.55~1.75 (4H, m) 2.31 (3H, S) 2.45~2.60 (3H, m) 2.77 (1H, dd, J= 13.4 Hz, 8.1 Hz) 2.89 (1H, dd, J= 15.7 Hz, 7.4 Hz) 3.25 (1H, dd, J= 15.5 Hz, 9.2 Hz) 3.47 (2H, dt, J= 6.3 Hz, 6.3 Hz) 4.85~5.00 (1H, m) 6.75 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.80 (1H, brs) 6.82 (1H, dd, J=7.6 Hz, 7.3 Hz) 7.09 (1H, dd, J=7.9 Hz, 7.6 Hz) 7.15 (1H, d, J=7.3 Hz) 7.35~7.55 (3H, m) 7.75~7.80 (2H, m)</p> <p>339 (MH⁺)</p>
実施例25	<p>1.01 (3H, t, J=7.1 Hz) 1.50~1.80 (4H, m) 2.55~2.70 (5H, m) 2.81 (1H, dd, J=13.9 Hz, 7.6 Hz) 2.92 (1H, dd, J=15.5 Hz, 7.6 Hz) 3.24 (1H, dd, J=15.5 Hz, 9.2 Hz) 3.46 (2H, dt, J=6.6 Hz, 6.6 Hz) 4.85~ 5.00 (1H, m) 6.54 (1H, brs) 6.74 (1H, d, J=7.9 Hz) 6.81 (1H, dd, J= 7.6 Hz, 7.3 Hz) 7.08 (1H, dd, J=</p>

表6 (つづき)

	<p>7. 9 Hz, 7. 6 Hz) 7. 14 (1H, d, J = 7. 3 Hz) 7. 35~7. 55 (3H, m) 7. 70~7. 80 (2H, m)</p> <p>3 5 3 (MH⁺)</p>
実施例26	<p>1. 70~1. 85 (2H, m) 2. 40 (3H, S)</p> <p>2. 54 (1H, dd, J=13. 2 Hz, 3. 6 Hz)</p> <p>2. 55~2. 90 (4H, m) 3. 23 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 3. 50~3. 75 (2H, m)</p> <p>4. 85~5. 00 (1H, m) 6. 51 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 81 (1H, dd, J=7. 6 Hz, 7. 3 Hz) 7. 00~7. 15 (2H, m) 7. 35~7. 50 (3H, m) 7. 85~7. 90 (2H, m)</p> <p>8. 18 (1H, brs)</p> <p>3 2 5 (MH⁺)</p>
実施例27 工程A	<p>1. 40~1. 55 (4H, m) 1. 44 (9H, s)</p> <p>2. 85~3. 00 (2H, m) 2. 86 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 7. 3 Hz) 3. 15~3. 35 (5H, m)</p> <p>4. 93 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 84 (1H, dd, J=7. 3 Hz, 7. 3 Hz) 7. 05~7. 20 (5H, m) 7. 85~7. 95 (2H, m)</p> <p>4 7 9 (MH⁺), 3 7 9</p>
実施例27 工程B	<p>1. 30~1. 65 (5H, m) 2. 45~3. 00 (8H, m) 3. 25 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz)</p>

表6 (つづき)

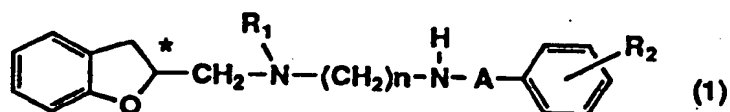
	<p>4. 85~5. 00 (1H, m) 6. 69 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 70~6. 85 (1H, m) 7. 00~7. 15 (6H, m) 7. 79 (2H, dd, J=8. 9 Hz, 5. 0 Hz)</p> <p>379 (MH⁺)</p>
実施例28 工程A	<p>1. 44 (9H, s) 1. 45~1. 65 (4H, m) 2. 86 (1H, dd, J=15. 8 Hz, 7. 3 Hz) 3. 00~3. 10 (2H, m) 3. 15~3. 35 (5H, m) 4. 93 (1H, brs) 6. 73 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 84 (1H, dd, J=7. 6 Hz, 7. 3 Hz) 7. 05~7. 20 (2H, m) 7. 72 (1H, dd, J=7. 9 Hz, 7. 9 Hz) 8. 19 (1H, d, J=7. 9 Hz) 8. 41 (1H, d, J=7. 9 Hz) 8. 70 (1H, s)</p> <p>506 (MH⁺), 406</p>
実施例28 工程B	<p>1. 40~1. 80 (5H, m) 2. 50~3. 15 (7H, m) 3. 35 (1H, dd, J=15. 5 Hz, 9. 2 Hz) 5. 00~5. 15 (1H, m) 6. 77 (1H, d, J=7. 9 Hz) 6. 80~6. 95 (1H, m) 7. 17 (1H, d, J=7. 3 Hz) 7. 11 (1H, dd, J=7. 9 Hz, 7. 6 Hz) 7. 70 (1H, dd, J=7. 9 Hz, 7. 9 Hz) 8. 15~8. 25 (1H, m) 8. 35~8. 45 (1H, m) 8. 65~8. 70 (1H, m)</p>

表6 (つづき)

	406 (MH ⁺)
実施例29 工程A	<p>1. 45 (9H, s) 1. 50~1. 75 (4H, m) 2. 30 (3H, s) 2. 87 (1H, dd, J= 15. 8Hz, 6. 9Hz) 3. 20~3. 55 (7H, m) 4. 96 (1H, brs) 6. 74 (1H, d, J= 7. 9Hz) 6. 83 (1H, dd, J=7. 4Hz, 7. 4Hz) 7. 05~7. 20 (3H, m) 7. 25~ 7. 20 (1H, m) 7. 35~7. 50 (1H, m) 7. 65~7. 75 (1H, m)</p> <p>483 (MH⁺), 383</p>
実施例29 工程B	<p>1. 50~1. 70 (5H, m) 2. 60~2. 95 (5H, m) 3. 19 (1H, dd, J=15. 5Hz, 9. 2Hz) 3. 37 (2H, t, J=6. 3Hz) 4. 75~4. 95 (1H, m) 6. 65~6. 95 (4H, m) 7. 00~ 7. 15 (2H, m) 7. 20~7. 35 (2H, m) 7. 55 (1H, brs)</p> <p>383 (MH⁺)</p>

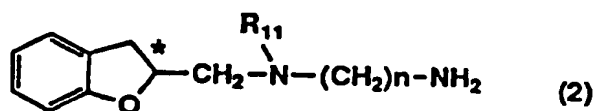
請 求 の 範 囲

1. 式 (1)



(式中、R₁ は水素原子または低級アルキル基を；n は2 から6 までの整数を；A はCO またはSO₂ を；R₂ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；* は不斉炭素をそれぞれ示す。) で表される2, 3 -ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩。

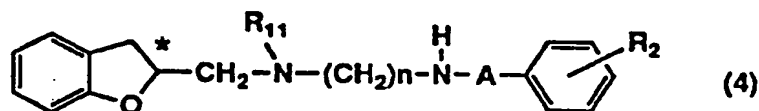
2. 式 (2)



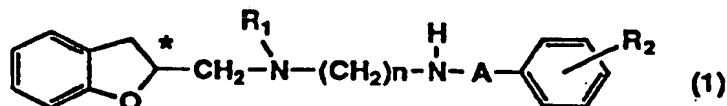
(式中、* は不斉炭素を；n は2 から6 までの整数を；R₁₁ はアミノ基の保護基または低級アルキル基をそれぞれ示す。) で表される化合物と、式 (3)



(式中、R₂ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；A はCOまたはSO₂ を；Xは脱離基をそれぞれ示す。) で表される化合物を反応せしめ、式(4)

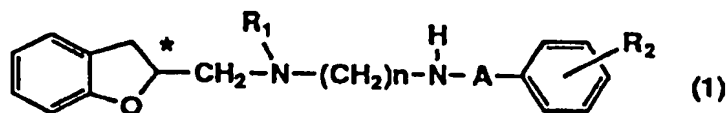


(式中、R₁₁、R₂、A、*及びnは前記と同じ意味を示す。) で表される化合物を生成し、R₁₁がアミノ基の保護基である場合には、その保護基を脱離して、式(1)



(式中R₁、R₂、A、*及びnは前記と同じ意味を示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩となすことを特徴とする2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩の製造方法。

3. 式(1)



(式中、R1 は水素原子または低級アルキル基を；n は2 から6 までの整数を；A はCO またはSO₂ を；R2 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基もしくはシアノ基を；* は不斉炭素をそれぞれ示す。) で表される2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体またはその塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D307/81, A61K31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D307/81, A61K31/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-264557 (H. Lundbeck A/S.), November 1, 1988 (01. 11. 88) & EP, A, 281261 & US, A, 4847254	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 4, 1994 (04. 03. 94)

Date of mailing of the international search report

March 22, 1994 (22. 03. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07D307/81, A61K31/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07D307/81, A61K31/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-264557 (ハールドベック AS), 1. 11月. 1988 (01. 11. 88) & EP, A, 281261 & US, A, 4847254	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日

若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献

(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 03. 94

国際調査報告の発送日

22. 03. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐伯とも子

4 C 7 2 5 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3452